

分娩後退縮時におけるラット子宮筋層の超微構造的変化

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8615

分娩後退縮時におけるラット子宮筋層 の超微構造的変化

金沢大学医学部病理学第一講座（主任：梶川欽一郎教授）

金沢大学医学部産科婦人科学講座（主任：西田悦郎教授）

寺 田 督

（昭和51年1月17日受付）

（本研究の一部は1975年第23回日本産科婦人科学北日本連合地方部会総会において発表した）

子宮筋層は妊娠中に肥大し、分娩後短期間に退縮し、妊娠前の形態に回復する。これらの変化は子宮筋層の容積の生理的な増減であり、組織構築の病的な改変は伴わないことが特徴である。妊娠中の子宮筋層には平滑筋細胞の肥大^{1)~6)}・増殖^{7)~9)}、間質水腫^{10)~13)}及びコラーゲン量の増加^{10)~13)}が起ることが報告されている。分娩後の退縮にみられる主要な現象は平滑筋細胞の容積の減少と細胞間物質の吸収である。平滑筋細胞の退縮については、単純な萎縮であるとする意見³⁾と、平滑筋細胞に脂肪変性¹⁷⁾や硝子様変性^{14)~15)}などの病的変化が伴われるとする意見がある。

退縮時における間質の変化として、コラーゲンの分解が最も注目されている。妊娠中に子宮のコラーゲンやエラスチンが増加するが、それらは分娩後急速に減少することが生化学的に証明されている^{12)~13)~16)}。しかし、コラーゲンの分解機序については十分解明されていない。Grossら¹⁷⁾は分娩後ラット子宮に組織コラーゲナーゼ活性が上昇することを報告している。一方、Woessner¹⁸⁾は分娩後子宮にライソゾーム酵素活性が上昇するという所見に基いて、ライソゾーム酵素による細胞内消化がコラーゲン分解に主要な役割を果しているものと考えている。しかし、コラーゲンの分解、吸収に関する形態学的知見は多くはない。Schwarzら¹⁹⁾、Parakkal²⁰⁾によって、分娩後子宮筋層の大食細胞内にコラーゲン線維が貪食されている像が電顕的に観察されているが、細胞外のコラーゲン線維がどのような過程で細胞に取込まれ、取込まれた線維が細胞内でどのような変化を受けるかについては明らかでない。また、もしコラーゲナーゼによって細胞外の線維が侵襲

されるとしても、それはどのような形態学的変化として現われるかについても未解決である。

本研究では、分娩後の退縮子宮筋層における平滑筋細胞及び間質の変化を電顕的に観察し、特にコラーゲン線維の分解過程を中心に考察を加える。

実験材料及び実験方法

Wistar系成熟雌ラット（体重約180g）を発情期に雄ラットと一昼夜同居せしめ、翌日膣スミヤ中に精子を認めた場合、その日を妊娠第1日と定めた。妊娠第6、8、12、15、16、20、21日目及び分娩後第1、2、3、4、5、7、9、14、16日目の子宮を研究材料とした。

電顕標本の作製には子宮筋層を2.5%グルタルアルデヒド（0.1Mカコジル酸ソーダ緩衝液pH7.4）と2%オスミウム酸（同緩衝液pH7.4）で4℃でそれぞれ60分、90分間固定し、エタノール系列脱水、エポン812で包埋した。

酸性フォスファターゼ反応：Sabatiniらの方法²¹⁾に従い、組織を2.5%グルタルアルデヒド（0.1Mカコジル酸ソーダ緩衝液pH7.4）で約60分間固定後、凍結マイクロトームで40~60μに薄切した切片を4℃の同緩衝液で約3時間洗滌、室温でGomoriメジウム（pH4.6）に60分間浸漬、0.05M酢酸緩衝液（pH5.0）で軽く洗滌、2%オスミウム酸（0.1Mカコジル酸ソーダ緩衝液pH7.4）で60分間固定し、上記の方法で脱水、包埋した。

超薄切片はガラスナイフを用いて、LKB-Ultratome Iで作製し、酢酸ウラニールと鉛の重染色を行っ

Ultrastructural changes in the rat myometrium during postpartum involution.
Susumu Terada, Department of Pathology (I) (Director : Prof. K. Kajikawa), Department of Obstetrics and Gynecology (Director : Prof. E. Nishida), School of Medicine, Kanazawa University.

た。また一部の超薄切片には、弾力線維を染色する目的で、タンニン酸染色²⁾を併用した。

試料はHu-11型(75KV), Hu-12型(75KV), Hu-11 DS型(75KV), JEM-7A(80KV)およびJEM-100B型(80KV)の電子顕微鏡で、直接倍率2,000~20,000倍で撮影した。なお、一部の材料は光顕的観察のため10%ホルマリンに固定後、パラフィン切片を作製し、HE, Van Gieson 染色, azan 染色を施した。

実験成績

光顕的所見

I. 正常子宮筋層

子宮筋層は内輪筋層と外縦筋層とに区別され、平滑筋細胞の幅は約 5μ である。両筋層は狭い結合組織で隔てられ、そこに小血管が豊富である。結合組織には太いコラーゲン線維と少数の弾力線維がみとめられ、筋束の間に延長している。個々の平滑筋細胞は密に配列し、細胞間の線維成分は少ない(写真1)。

II. 妊娠後期の子宮筋層

妊娠後期(妊娠第12~20日)の子宮筋層は肥厚し、外縦筋層の外縁は波状の粗大隆起を示す。平滑筋細胞の幅は約 11μ と肥大するが、細胞の数の増加は明確でない。少なくとも核分裂はみられない。筋層間の結合組織は広く水腫状で、線維の増加、線維芽細胞や大食細胞の増殖が伴われる。小血管は拡張する。筋束間及び細胞間にも線維の増加がみとめられる(写真2)。

III. 分娩後の子宮筋層

分娩後1日の子宮筋層は妊娠末期の像と大差ないが、3日目には、筋層の肥厚は多少とも減少し、平滑筋細胞の幅は約 9μ と縮小する。外縦筋層の波状隆起は残っている。筋層間の水腫は減少するが、細胞間の線維はなお、かなり多量にみとめられる(写真3)。

分娩後4~5日では、筋層の肥厚や外縦筋層の隆起はさらに減少し、平滑筋細胞の幅は約 7μ となる。間質結合組織の水腫はほとんど消失し、筋層、筋束の間隙は狭くなる。しかし、コラーゲン線維の量は妊娠前に比べてなお増加している。

分娩後7~9日では、筋層の厚さはほとんど妊娠前に戻り、外縦筋層の外縁もほぼ平滑となる。平滑筋細胞の幅は約 5μ となる。間質結合組織は狭く、部分的に線維の増加が残っている以外は、ほとんど妊娠前の状態に回復する。

分娩後16日では子宮筋層は妊娠前の像に戻る(写真4)。

電顕的所見

I. 正常子宮筋層

個々の平滑筋細胞は薄い基底膜で包まれ、狭い細胞間質を隔てて互に接近して存在し、形質膜は処々狭間隙結合様の構造をもって接触する。原形質の大部分は筋原線維で占められるが、核周囲の筋形質には遊離リボソーム、粗面小胞体、糸粒体、ゴルジ装置及び滑面小胞体がみとめられる。原形質周辺には形質膜に近接して滑面小胞体がみとめられる。その他、グリコーゲン、多房体、中心小体及び少数のライソソーム様のdense body が同定される。核は楕円形で軽度の凹凸を示し、時々核小体がみられる。

平滑筋細胞間の結合組織は狭く、基底膜様物質及び細線維から成るが、筋層の間及び外縦筋層の漿膜側には比較的広い結合組織が存在し、結合組織細胞、血管、リンパ管、末梢神経が含まれ、多量のコラーゲン線維が認められる。コラーゲン線維は直径約 500\AA で、密な線維束を形成する。弾力線維は平滑筋細胞に近接してみとめられる。これらの線維成分の間には少量のmicrofibril や礎質の網状構造が介在している。結合組織細胞の数は少なく、大部分は線維芽細胞様の細長い細胞としてみとめられる(写真5)。

II. 妊娠後期の子宮筋層

平滑筋細胞表面は不規則な凹凸を示し、形質膜の附着板(attachment plaque)が増加する。筋原線維の紡錘形dense bodyの数の増加がみられる。核周囲には粗面小胞体の拡大とゴルジ空胞が目立つ(写真6)。グリコーゲンは増加する。核には鋸歯状の陥入が増加し、クロマチンは豊富で、明瞭な核小体がみとめられる。

細胞間質は拡大し、全般に水腫状を呈する。水腫は筋層間の小血管周囲に強い。血管基底膜は肥厚し、処々に多層化を示す。水腫状の結合組織では、コラーゲン線維は疎に配列し、線維間に絮状物質の蓄積がみとめられる。筋束又は個々の平滑筋細胞の間では水腫は比較的少なく、密なコラーゲン線維束で満たされ、平滑筋細胞の突起の周辺には基底膜様物質の集積がみとめられる。

線維芽細胞の原形質は広くなり、拡張した粗面小胞体で占められる。ゴルジ装置もよく発達し、空胞が増加する。拡張した粗面小胞体やゴルジ空胞は絮状物質で満たされる(写真7)。

大食細胞もまた増殖し、2核の細胞やまれに核分裂がみられる(写真8)。大食細胞は偽足様の細胞突起を出し、原形質は滑面小胞体に富む。ゴルジ装置は主として細管と小胞から成り、その周囲にしばしば小型

の dense body がみとめられる。

Ⅲ. 分娩後の子宮筋層

1. 分娩後1～3日目

平滑筋細胞の容積は減少し、細胞相互の間に狭間隙結合ないし中間結合様の接着装置が目立つ(写真9)。また広い範囲にわたって付着板がみとめられる。

筋形質のリボゾームや粗面小胞体は減少し、糸粒体の一部は腫大するが大部分は萎縮状を呈する。グリコーゲンは減少し、筋原線維間に散在性にみとめられる。筋原線維の紡錘形 dense body は減少する。注目される所見は小空胞を含むライソゾーム様封入体の増加である。封入体のうち最もしばしば遭遇する型は、空胞内にフィラメントと小胞をいれた構造物である(写真9)。フィラメントと小胞の量は様々である。あるものは筋原線維と類似した形態を示し、筋原線維が限界膜で分画されたことが示唆される(写真10)。まれに、小胞と共に、横紋様の濃染部分が規則的に配列した束状のフィラメントをいれていることがある(写真11)。また、あるものは多数の小胞が存在し、多房体に類似した形態を示す(写真11, 12)。さらに、フィラメントは、崩壊、濃縮し、高電子密度の基質の中に小胞が存在するものや空胞の内容が不定形の崩壊物に変わった封入体もみとめられる(写真13)。これらの封入体はいずれも酸性フォスファターゼ反応産物が証明される(写真12, 13)。これらの増加した封入体は原形質内に巣状に集集し、その周囲の糸粒体や粗面小胞体は膨化、断裂を示す。

時々、写真14に示すように、平滑筋細胞の辺縁部に原形質の限局性の萎縮と電子密度の増加がみとめられる。濃縮した原形質の筋原線維や小器官は消失する。このような変性部分に接する細胞間質には水腫様の変化が伴われ、線維成分の消失と絮状物質の集積がみられる。

細胞間質は分娩後1日では妊娠末期と同様に、なお水腫状を呈するが、2～3日目には水腫は減少し、線維間には絮状物質の代わりに、礎質の網状構造が表われる。小血管や平滑筋細胞の周囲には基底膜様物質が集積し、同様な物質は microfibril と共に、線維間にも散在性にみとめられる。コラーゲン線維の配列は一般に疎で、その直径は200～800Åと大小が目立つ(写真15)。線維の形態には著しい変化はみられないが、時々、線維の先端が microfibril 様の細線維にほぐれるようにみえることがある(写真16)。

注目すべき所見は、処々に FLS (fibrous long-spacing) 様線維が見出されることである。この線維は細胞間のコラーゲン線維の間にもみとめられるが、

血管及び平滑筋細胞との周囲に集積した基底膜様物質と接して存在することが多い(写真17, 18)。この線維は正常のコラーゲン線維の数倍の幅を有し(直径1000～1400Å)約800Åの周期性横紋が並び、線維軸に平行に走るフィラメントが識別される。処々線維の一端からフィラメントが分散していることがある。FLS 様線維は正常のコラーゲン線維と共存するが、両者の間の移行はみとめられない。

大食細胞の数は増加する。原形質は広く、粗面小胞体は増加し、多数の空胞と種々な内容をもつライソゾーム様の封入体が見られる。最も特徴的な所見はコラーゲン線維を含む空胞が多数見出されることである(写真19)。この空胞は線維の長軸に沿って細長く延長し、その中に2, 3本ないし数本のコラーゲン線維が含まれ、ほとんど常に数個の小胞が伴われている。コラーゲン線維は明瞭な600Å周期の横紋を示すものもある(写真19,a)が、膨化して横紋の形態が不明瞭なもの(写真19,b)、また、断片状となり無定形物質が混在しているもの(写真19,c)など、線維の崩壊を示唆する様々な形態学的変化がみとめられる。酸性フォスファターゼ反応を施すと、これらのコラーゲン線維を含む空胞内に反応産物が散在性に証明される(写真20, 21)。

また、空胞内に FLS 様線維がみとめられることがある(写真22)。細胞外の FLS 様線維に比べると、細胞内の FLS 様線維は一般に幅が広く(2000～5000Å)、横紋周期も長い(1000～1300Å)。一つの空胞内に FLS 様線維とコラーゲン線維とが共存していることがある(写真23)が、両者の形態学的連続性はみとめ難い。まれに、膨化したコラーゲン線維と FLS 様線維が連続しているようにみえることがあるが、このような像は両者の単純な重り合いである可能性を否定することはできない。

時々、写真24に示すように、細胞外のコラーゲン線維が数本の集束をつくって、大食細胞の表面の深い陥入の中に存在し、その周辺に多数のコラーゲン線維を含む空胞がみとめられることがある。このような像はコラーゲン線維の取込みの初期像を表わしているものと考えられる。しかし、FLS 様線維の取込みについては明らかではない。まれに、細胞表面に FLS 様線維の断片がみられることがあるが、一般に FLS 様線維を貪食する細胞の周辺には必ずしも FLS 様線維は存在しない。

タンニン酸染色によって、弾力線維は特異的に濃染するが、細胞内にタンニン酸陽性物質は証明されない。しかし、まれではあるが、写真25に示すように、細胞外の弾力線維が大食細胞表面の深い嚙入の内に存

在し、その取込みを思わせる像に遭遇した。

以上のコラーゲン線維や FLS 様線維を含む貧食空胞の他、少数の dense body, 自家食胞, residual body を思わせるライソゾーム様封入体がみられる。

これらの変化と共に、粗面小胞体は増加、拡大し、ゴルジ装置の空胞が目立つようになる。このため細胞の断面では大食細胞と線維芽細胞との区別が困難な場合がある。

線維芽細胞の原形質は広く、粗面小胞体は嚢状に拡大し、よく発育したゴルジ装置がみられる。粗面小胞体に近接して時々脂肪滴が存在する。大食細胞における同様に、少数ではあるがコラーゲン線維、まれに FLS 様線維をいれた空胞がみとめられることがある。

2. 分娩後 4～5 日目

平滑筋細胞の核周囲に筋形質が再び発育する。筋形質には遊離状のリボゾームが増加し、ポリゾームの形態を示す。粗面小胞体の大部分は管状の断面を呈し、ゴルジ装置には小胞や層板状の細管が増加する。原形質周辺には滑面の小胞が増加し、しばしば形質膜に接し呑飲小胞の形態を示す。グリコーゲン顆粒はほとんどみとめられない。

ライソゾーム様封入体は全般に減少し、原形質内に巣状に集在する。分娩後 3 日目までにみられた多房体様の封入体の数は減少するが、空胞内の小胞と濃厚物質の増加によってその容積はむしろ増大するものが多い。同時に内容が濃縮した residual body が増加する(写真26)。これらの封入体は酸性フォスファゼ反応物質で満たされる。

間質の結合組織細胞はかなり多数みとめられる。大食細胞の大部分は細長い紡錘形細胞に変わり、コラーゲン線維を含む食胞は減少し、residual body や dense body が増加する。粗面小胞体の発育は低下し、滑面小胞体や coated vesicle が目立つようになる。線維芽細胞の原形質には拡大した粗面小胞体が残っており、その間に脂肪滴や dense body がみとめられる。

細胞間には多少とも水腫状で線維の配列は一般に疎である。平滑筋細胞及び血管周囲に処々基底膜様物質の集積が残存し、少数の FLS 様線維がみとめられることがある。

3. 分娩後 7～9 日目

平滑筋細胞はほぼ正常の大きさになり、連続性の基底膜で包まれる。封入体はほとんど消失し、少数の dense body や residual body が残存するにすぎない(写真27)。

大食細胞の数は減少し、コラーゲン線維の貧食はみと

められず、原形質には dense body や residual body が増加する(写真28)。時々自家食胞がみとめられる。また脂肪滴を含む細胞も存在する。

この時期の線維芽細胞には、分散したクロマチンをもつ大きな核と粗面小胞体の著明な発育がみられる。粗面小胞体は管状の断面を示し、層板状に配列し、多数のポリゾームが付着する。ゴルジ装置も良好な発育を示す(写真29)。

細胞間には、水腫は消失し、コラーゲン線維が密に配列する。平滑筋細胞や線維芽細胞周囲にコラーゲン線維の新生初期と思われる微細コラーゲン線維を含む無定形物質がみられる。平滑筋細胞、血管内皮細胞周囲の基底膜様物質の集積はほとんど消失するが、残存する基底膜様物質の中に極くまれに FLS 様線維がみられることがある。

4. 分娩後16日目

平滑筋細胞は細長い紡錘形を呈し、極く少数の dense body や residual body が残存するほかは、妊娠前の形態に回復する。

線維芽細胞は少数の粗面小胞体を含む細長い細胞となる。大食細胞には dense body, residual body, 脂肪滴などが残存している。細胞間にはコラーゲン線維で満たされる。コラーゲン線維の直径は正常時のそれと同様に大部分の線維は約400～600Åの太さを示す。血管周囲に極くまれに基底膜様物質の集積と FLS 様線維がみられることがある。

考 察

分娩後の子宮における著明な変化の一つは、妊娠中に肥大した平滑筋細胞が短時間で退縮することである。この変化は光顕的レベルでも容易に観察され、電顕的にもそれを確認することができる。一方、間質結合組織にも変化がみられ、妊娠中にコラーゲンとエラスチンが増加し、分娩後速やかに減少することが生化学的に証明されている⁽²⁾⁽³⁾⁽⁶⁾。光顕的に筋層のコラーゲン線維の増加と結合組織細胞の増殖がみとめられ、電顕的には増殖した線維芽細胞には粗面小胞体とゴルジ装置の発育が良好でコラーゲンの産生が活発に行われていることが示唆される。また分娩後には大食細胞によるコラーゲン線維の貧食が観察されるが、これはコラーゲンの分解と吸収を表わす所見であると解釈される(後述)。平滑筋細胞の退縮とコラーゲンの分解は分娩後およそ3日目で頂点に達し、7～9日目頃からは間質の線維芽細胞は再び活動性の形態を示し、コラーゲン線維の新生が観察された。この所見は急激なコラーゲンの分解につづいて、ある程度の組織の修復が行われること

を意味している。分娩後16日には平滑筋細胞も間質結合組織もほとんど妊娠前の状態に回復することが観察された。

以上のように、分娩後の子宮筋層における最も主要な変化は平滑筋細胞の退縮とコラーゲンの吸収にあるので、次にこれらの現象についてより詳しい考察を加える。

1. 平滑筋細胞の退縮

妊娠中に子宮筋層の平滑筋細胞が肥大することは明らかである。妊娠前の平滑筋細胞の幅は平均 5μ であるが、妊娠末期では 11μ に達し、同時に筋形質におけるリソゾームの増加、粗面小胞体とゴルジ装置の発育が伴われる。分娩後4～5日では平滑筋細胞の幅は平均 7μ 、7～9日目には $4\sim 5\mu$ とほとんど妊娠前の大きさに戻ることが観察された。このような平滑筋細胞の退縮に関与する構造的変化として、自家食胞様のライソゾームの形成と細胞辺縁部における原形質の濃縮とが注目される。

自家食胞様のライソゾームの形成は筋原線維の一部が限界膜で包まれた空胞内に分離されることに始まる。次いで、その中に多数の小胞が出現し、分画された筋原線維は崩壊を示す。組織化学的にこの空胞内に酸性フォスファターゼが証明されるので、この構造物は一種の自家食胞性ライソゾームであると解釈される。このライソゾームは、平滑筋細胞の容積が急速に減少する分娩後3日までに最もしばしば認められ、4日以後はその内容が濃縮し、細胞が妊娠前の大きさに回復する頃には少数の residual body として残存するにすぎない。これらの所見から筋原線維の自家食胞的分解が平滑筋細胞の退縮に主要な役割を果しているものと考えられる。

平滑筋細胞の原形質の濃縮は分娩後1～3日にみられるが、上記の自家食胞に比べてその出現頻度は少ない。この現象は平滑筋細胞の辺縁部が縮小し、全体に電子密度の高い構造物となる変化であるが、形態学的には上皮細胞のいわゆる暗調細胞、または「立枯れ壊死²³⁾」に類似し、原形質の限局性の壊死を表わしているものと解釈される。その意義は十分明らかではないが、濃縮した原形質の断片が平滑筋細胞に近接して存在することがあるので、限局性壊死に陥った原形質の少なくとも一部は結局、細胞から離断し、平滑筋細胞の退縮の一因となっているものと考えられる。

平滑筋細胞における限局性壊死の発生機序は明らかではない。田内²⁴⁾は肝細胞の暗調細胞は細胞老化の一表現であるとし、高木²⁵⁾は老化のほか、血行障害、栄養障害、その他の中毒なども「立枯れ壊死」の原因と

なると述べている。平滑筋細胞の限局性壊死は既述の自家食胞の形成部位とは全く異なった部位に発生し、限界膜による分画もみられないので、この壊死の発生にライソゾームが関与する可能性は少ないものと思われる。おそらく、妊娠中に起った平滑筋細胞の過度の伸展による機械的傷害か、または分娩に伴うホルモンの脱落やその他の環境因子による細胞の代謝障害などに基因するものと推定される。

Helminen ら²⁵⁾はラット乳腺の退縮に関する電顕的研究において、腺上皮には自家食胞の形成と、ライソゾーム酵素の関係しない原形質の変化が認められることを報告している。分娩後子宮筋層においても、上述のように、自家食胞性のライソゾームと、おそらく非ライソゾーム性の原形質の壊死と脱落とによって平滑筋細胞の退縮が行われることは興味あることである。

2. コラーゲン線維の分解

分娩後の子宮筋層における最も注目すべき所見は、増殖した大食細胞にコラーゲン線維を含む多数の空胞が見出されることである。

大食細胞の増殖は妊娠末期からすでに観察される。この細胞が血液単球に由来するか否かについては議論があるが、核分裂がみられることから、少くともその一部は局所で分裂増殖した結合組織細胞に由来することは明らかである。分娩後の子宮に大食細胞が増殖することは光顕的観察においても昔から注目され、Deno²⁶⁾は分娩後2日から増殖した大食細胞にヘモジリンや赤血球の貧食がみとめられることを記載している。電顕的観察においては、分娩後子宮の大食細胞にコラーゲン線維を含む空胞が出現することが他の研究者¹⁹⁾²⁰⁾²⁷⁾によっても注目され、コラーゲンの貧食を表わしているものと推定されている。本研究においても、コラーゲン線維を含む空胞内に酸性フォスファターゼが証明され、空胞内のコラーゲン線維に膨化、横紋の不明瞭化、無定形物質の蓄積など線維の崩壊を示唆する所見がみとめられた。これらの所見からコラーゲン線維を含む空胞は大食細胞によるコラーゲン線維の貧食を表わしていることは明らかである。一般に、コラーゲン分解が急速に進行する場合、例えば、カラギニン肉芽腫²⁸⁾²⁹⁾、傷害された角膜³⁰⁾、毛髪上皮の発育サイクル³¹⁾などにおいて、コラーゲン線維の貧食が起ることが報告されている。

妊娠中に増加したコラーゲンは分娩後96時間でその約90%が分解され¹²⁾¹⁶⁾、ライソゾーム酵素の活性が著明に上昇することが、生化学的に明らかにされている³²⁾。本研究においても、この時期に一致してコラーゲン

線維の貧食が最も活発で、その後速かに減少することが観察された。従って、大食細胞によるコラーゲン線維の貧食が分娩後のコラーゲンの分解と吸収に主要な役割を果たしているものと考えられる。

大食細胞における貧食過程では endocytotic に取り込まれた異物を含む貧食空胞に一次ライソゾームから水解酵素が転送され細胞内消化が進行するものと考えられるが、その転送機序は複雑である。中西³⁴⁾はリンパ節の大食細胞におけるデキストラン鉄の貧食過程を電顕的に観察し、ゴルジ装置または滑面小胞体で形成された dense body (一次ライソゾーム) がデキストラン鉄を取り込んだ食胞と融合することによって、食胞内に水解酵素が転送されるものと結論している。しかし、本研究においてはコラーゲン線維を含む食胞が増加する時期に滑面小胞体やゴルジ装置で dense body が形成されるという証拠はなく、その代に、コラーゲン線維を含む食胞の中に多房体にみられるような小胞が存在することが注目された。酸性フォスファターゼ反応産物もこの小胞に一致する如く散在性にとめられた。これらの所見から、コラーゲン線維を含む食胞内へのライソゾーム酵素の転送は、多房体のそれと同じく、小胞を介して行われる可能性が大きいものと考えられる。このようなライソゾーム酵素の転送機序の差異の原因は明らかではないが、貧食物質の種類や大食細胞の機能的差異によるものかも知れない。

細胞外のコラーゲン線維が異物として認識され、大食細胞に取込まれるためには、線維に何らかの変性が起ることが必要である。少なくとも、その先端が不明な程長い細胞外のコラーゲン線維が細胞に貧食されるためには、取込みに先立って線維が断片状に分解される必要があるように思われる。しかし、本研究の検索の範囲ではコラーゲン線維の貧食が活発な時期に、細胞外のコラーゲン線維に特別な構造的変化を確認することはできなかった。時々、線維の先端が細線維にほぐれることを示唆する所見がみられたが、貧食以前に線維が断片状に細分されるという証拠はえられない。むしろ、一見正常な構造を示す長い線維の集束がそのまま細胞内へ「呑みこまれる」ような印象を与える。興味ある所見は、取込みの初期と思われるコラーゲン線維束を包みこんだ細胞の深い陥入の底部に、少数ではあるが小胞が存在していることである。既述のようにライソゾーム酵素が小胞によって転送されるものとすれば、原形質に包みこまれたコラーゲン線維は細胞表面から分泌されるライソゾーム酵素によって遂次分解されつつ、細胞内へ取込まれる可能性がある。

細胞外のコラーゲン線維に関して、考慮を要する問題

はコラーゲナーゼの作用である。Jeffrey ら³⁵⁾ は分娩後子宮にコラーゲナーゼ活性が上昇することを観察し、分娩後のコラーゲン分解にコラーゲナーゼがある役割を果たしていることを示唆した。コラーゲナーゼが生理的 pH でコラーゲン分子を 1/4 と 3/4 の部分に切断することは周知の事実であるが、不溶性コラーゲンにどのように作用するか、また *in vivo* においてコラーゲナーゼの侵襲をうけたコラーゲン線維がどのような構造的変化を示すかについては明らかにされていない。この問題に関して興味ある所見は血管や平滑筋細胞の周辺の基底膜様物質に近接してとめられた FLS 様線維である。この線維は生理的または病的結合組織においてかなりしばしば見出されている³⁶⁾ が、その本態については十分解明されていない。FLS 様線維と native type のコラーゲン線維との間に構造的移行が確認されないため、FLS 様線維がコラーゲン線維の分解過程そのものを表わしているか否かは疑問である。しかし、FLS 様線維はコラーゲナーゼ活性が上昇する組織、例えばカラギニン肉芽腫³⁷⁾、皮膚癌³⁷⁾、組織培養皮膚(未発表データ)などにおいてしばしば見出されることから、コラーゲナーゼとの密接な関係が示唆される。分娩後子宮においても既述のように、Jeffrey³⁴⁾ らはコラーゲナーゼの活性の上昇を証明し、さらに、Montfort³⁸⁾ らは抗子宮コラーゲナーゼ抗体を用いてコラーゲナーゼが上皮細胞や血管周囲の基底膜に局在していることを観察している。このようにコラーゲナーゼの局在が FLS 様線維の存在部位と一致するという成績はこの線維の形成にコラーゲナーゼが何らかの関係をもつという見解に間接的な支持を与える。

FLS 様線維は大食細胞の食胞内にも見出され、細胞外のそれに比べてより膨化していることから、細胞外で形成された FLS 様線維の少なくとも一部は大食細胞によって貧食され、細胞内消化をうけるものと思われる。時々、FLS 様線維と native type のコラーゲン線維が一つの食胞内に共存していることがあるが、ここでも native type のコラーゲン線維が FLS 様線維に直接変化するという証拠は確認されなかった。従って、コラーゲン線維と FLS 様線維は別個の線維として大食細胞に取込まれ細胞内消化をうけるものと推定される。

以上を要するに、分娩後子宮筋層において、妊娠中に増加したコラーゲン線維はコラーゲナーゼ及びその他の蛋白分解酵素によって何らかの侵襲をうけ、大部分は線維の構造を保ったまま、一部は FLS 様線維として大食細胞内に取込まれ、ライソゾーム酵素によって分解が進行するものと結論される。

弾力線維の変化については、妊娠中にコラーゲンと同様エラスチンが増加⁽³⁾⁽³⁹⁾、分娩後減少することが報告されている。本研究では、エラスチンの特異染色としてタンニン酸染色を併用して観察したが、分娩後の弾力線維の分解については明らかな形態学的証拠をうることができなかった。まれに、弾力線維が大食細胞の深い嚥入の中に存在する像に遭遇したが、細胞内の弾力線維は同定されず、弾力線維がコラーゲン線維のように貧食されるか否かについては決定されなかった。

分娩後にコラーゲン分解が亢進する原因については現在不明である。Woessner⁽⁴⁰⁾は分娩直前にエストロゲン、プロゲステロン及びテストステロンを注射し、コラーゲン分解の程度を比較したところ、エストロゲン注射のみがコラーゲン分解を阻止したと述べている。しかし、ライソゾーム酵素の活性は僅かに減少するか、またはほとんど影響されなかったという。また、Lobel⁽⁴¹⁾らは卵巣別出ラットにエストロゲンとプロゲステロンを投与し、一定期間後にホルモン投与を中止すると、酸性フォスファターゼが増加することを組織化学的に観察したが、その程度は分娩後の増加より低いと述べている。これらの成績は分娩後のエストロゲンの脱落がコラーゲン分解の促進に何らかの関係をもっていることを示唆するが、十分な説明とはいえない。ホルモンとコラーゲン分解との関係は今後に残された問題である。

結 論

ラットの分娩後の子宮筋層の退縮過程を電顕的に観察し、次の成績を得た。

1. 分娩後3日以内に急激な平滑筋細胞の退縮とコラーゲン線維の分解がおこり、その後これらの現象は急速に減退し、分娩後16日で子宮筋層はほぼ妊娠前の状態に回復した。

2. 平滑筋細胞の退縮は主として筋原線維の自家貧食過程によって行われるものと考えられる。また、平滑筋細胞の一部が限局性壊死に陥り、細胞から離断することを示唆する所見がみられた。

3. コラーゲンの分解は、増殖した大食細胞によるコラーゲン線維の貧食に基くことが示された。細胞外のコラーゲン線維は貧食以前に断片化することなく、長い線維のまま細胞内に取込まれ、細胞内消化をうけることが示唆された。

4. 平滑筋細胞及び血管周囲の基底膜様物質に近接して、FLS様線維が見出され、この線維もまた大食細胞によって貧食されることが示された。

謝辞：御指導を賜りました梶川欽一郎教授に深謝の意を表わします。また、本研究遂行に際し御助言、御協力を頂きました第一病理学教室の教員各位と電子顕微鏡室技術員の方々に厚く御礼申し上げます。また、御援助を頂きました産科婦人科学教室西田悦郎教授に心から感謝致します。（本研究の一部は文部省科学研究費、課題番号037049の補助を受けた）

文 献

- 1) Sanger, M. : 日本産婦人科学全書, 25, 4, 東京, 金原, 1955より引用
- 2) Maibenco, H. G. : Anat. Rec., 124, 278 (1956).
- 3) Maibenco, H. G. : Anat. Rec., 136, 59 (1960).
- 4) 亀谷 謙 : 東京医誌, 73, 263 (1965).
- 5) 横山幸生 : 日産婦誌, 19, 231 (1967).
- 6) Dessouky, A. D. : Am. J. Obstet. Gynec., 100, 30 (1968).
- 7) Stieve, H. : Z. Mikr. Anat. Forsch., 17, 371 (1929).
- 8) 吉田幸一 : 愛知医誌, 42, 161 (1935).
- 9) Kricksky, B. : Anat. Rec., 82, 551 (1942).
- 10) Morrione, G. T. & Seifter, S. : J. Exp. Med., 115, 357 (1962).
- 11) Harkness, M. L. R. & Harkness, R. D. : J. Physiol., 123, 492 (1954).
- 12) Montfort, I. & Perez-Tamayo, R. : Lab. Invest., 10, 1240 (1961).
- 13) Woessner, J. F. Jr. & Brewer, T. H. : Biochem. J., 89, 75 (1963).
- 14) Goodal, J. R. : Am. J. Obstet. Gynec., 60, 921 (1909).
- 15) Beneke, R. : Virchow Arch., 99, 71 (1895).
- 16) Harkness, R. D. & Moralee, B. E. : J. Physiol., 132, 502 (1956).
- 17) Jeffrey, J. J. & Gross, J. : Biochemistry, 9, 268 (1970).
- 18) Woessner, J. F. : In Treatise on Collagen, (ed. B. S. Gould), 2, p.253 New York, Academic Press, 1968.
- 19) Schwarz, W. & Guldner, F. H. : Zeit. Zellforsch., 83, 416 (1967).
- 20) Parakkal, P. F. : J. Ultrastruct. Res., 40, 284 (1972).
- 21) Sabatini, D. D., Bensel, K. & Barnett, R. J. : J. Cell Biol., 17, 19 (1963).

- 22) Kajikawa, K., Yamaguchi, T. Kastuda, S. & Miwa, A. J. Electron Microsc., 24, 287 (1975).
- 23) 高木文一：日病会誌, 53, 17 (1964).
- 24) Tauch, H. : Nagoya J. Med. Sci., 24, 1 (1961).
- 25) Helminen, H. J. & Ericsson, J. L. E. : J. Ultrastruct. Res., 25, 228 (1968).
- 26) Deno, R. A. : Am. J. Anat. 60, 433 (1936).
- 27) Luse S. & Hutton, R. : Anat. Rec., 148, 308 (1964).
- 28) Kajikawa, K., Nakanishi, I. & Kondo, K. : Recent. Adv. RES Res., 9, 83 (1969).
- 29) Pérez-Tamayo, R. : Lab. Invest., 22, 142 (1970).
- 30) Graf, B., Faure, J. P., De Kozak, Y. & Pouliquen, Y. : Arch. Anat. Microsc., 59, 271 (1970).
- 31) Parakkal, P. F. : J. Ultrastruct. Res., 29, 210 (1969).
- 32) Ryan, J. N. & Woessner, J. F. Jr. : Biochem. Biophys. Res. Comm., 44, 144 (1971).
- 33) Schaub, M. C. : Experientia, 20, 675 (1964).
- 34) 中西功夫：十全医会誌, 76, 472 (1968).
- 35) Jeffrey, J. J., Coffey, R. J. & Eisen, A. Z. : Biochim. Biophys. Acta., 252, 136 (1971).
- 36) 梶川欽一郎：日病会誌, 64, 3 (1975).
- 37) Hashimoto, K., Yamanishi, Y., Maeyens, E., Dabbous, M. K. & Kanzaki, T. : Cancer Res., 33, 2790 (1973).
- 38) Montfort, I. & Pérez-Tamayo, R. : Connective Tiss. Res., 3, 245 (1975).
- 39) 松崎真人, 有働幸子, 福本直行：熊本医学誌, 17, 741 (1970).
- 40) Woessner, J. F. Jr. : Fed. Proc., 25, 799 (1966).
- 41) Lobel, B. L. & Deane, H. W. : Endocrinology, 70, 567 (1962).

写真説明

- 写真1-4. 子宮筋層の光顕写真. azan 染色. $\times 140$
Em : 子宮内膜, Mc : 内輪筋層, MI : 外縦筋層
- 写真1. 成熟処女ラット.
- 写真2. 妊娠20日目, 筋層の肥厚, 外縦筋層外縁の波状粗大隆起, 間質(Is)は水腫状.
- 写真3. 分娩後3日目. 筋層の縮小と間質水腫の減

退.

写真4. 分娩後16日目. 子宮筋層はほとんど妊娠前の状態に回復.

写真5. 成熟処女ラット子宮筋層. 平滑筋細胞(Sm)の大部分は筋原線維で占められる. 平滑筋細胞間の結合組織は狭く, 筋束間には細長い線維芽細胞様細胞(F)とコラーゲン線維束がみられる. $\times 6,000$

写真6. 妊娠16日目. 平滑筋細胞(Sm)の表面は突起が多く, 基底膜様物質の集積がみられる(矢印). ゴルジ装置と粗面小胞体の発育が良好. $\times 6,000$

写真7. 妊娠16日目, 線維芽細胞(Fb)の拡張した粗面小胞体の増加. $\times 10,000$

写真8. 妊娠16日目, 大食細胞の核分裂, Ch : 染色体, C : 中心小体, Smt : 紡錘微細管. $\times 12,000$

写真9. 分娩後2日目. 平滑筋細胞にフィラメント状物質と小胞を含む空胞(v)が増加, 糸粒体(M)は萎縮状, 平滑筋細胞間に接着装置が目立つ(矢印). $\times 25,000$

写真10. 分娩後3日目, 平滑筋細胞の筋原線維の分画. $\times 25,000$

写真11. 分娩後3日目. 平滑筋細胞の多房体様封入体(A)と横紋様構造を示すフィラメント束を含む封入体(B). $\times 25,000$

写真12. 分娩後3日目. 酸性フォスファターゼ反応, 平滑筋細胞のフィラメントと小胞を含む封入体に酸性フォスファターゼ反応産物が陽性. $\times 30,000$

写真13. 分娩後3日目. 酸性フォスファターゼ反応, 崩壊物を含む平滑筋細胞の封入体に酸性フォスファターゼ反応産物が陽性. $\times 12,500$

写真14. 分娩後2日目. タンニン酸染色, 平滑筋細胞先端部の変性萎縮(D), とその周辺の細胞間質の水腫様変化(E). $\times 12,500$

写真15. 分娩後2日目. コラーゲン線維はさまざまな大きさを有し, 線維間には, microfibril (Mf) 及び濃厚な無定形物質(A)がみられる. $\times 30,000$

写真16. 分娩後3日目. タンニン酸染色. コラーゲン線維先端における microfibril. $\times 25,000$

写真17分娩後3日目. 細胞間の FLS 様線維 (FLS). Cf : コラーゲン線維 $\times 40,000$

写真18. 分娩後2日目. 血管周囲の基底膜様物質の集積とFLS様線維 (FLS). $\times 40,000$

写真19. 分娩後3日目の大食細胞. タンニン酸染色. コラーゲン線維を含む空胞の出現. 空胞内に約600Å横紋周期を有するコラーゲン線維と小胞との混在(a), 横紋不明瞭な膨化線維(b), 断片状線維と無定形物質との混在(c)がみられる. $\times 16,800$

写真20. 分娩後3日目の大食細胞. 酸性フォスファターゼ反応, コラゲン線維を含む細長い空胞内に酸性フォスファターゼ反応産物が陽性. $\times 40,000$

写真21. 分娩後3日目の大食細胞. 酸性フォスファターゼ反応, 無定形物質と少数のコラゲン線維の断片を含む食胞内の酸性フォスファターゼ反応産物. $\times 40,000$

写真22. 分娩後2日目の大食細胞. 空胞内の FLS 様線維. $\times 40,000$

写真23. 分娩後2日目の大食細胞. FLS 様線維とコラゲン線維を含む空胞. $\times 22,400$

写真24. 分娩後3日目の大食細胞. コラゲン線維束を含む原形質の深い陥入. (矢印) $\times 16,000$

写真25. 分娩後3日目の大食細胞. タンニン酸染色, 原形質の陥入部に包まれた弾力線維 (Ef). Au : 自家食胞様の封入体. $\times 20,000$

写真26. 分娩後5日目, 平滑筋細胞における dense body (D), 腫大した多房体様封入体 (Mb) の増加. $\times 25,000$

写真27. 分娩後9日目. 平滑筋細胞は処々に residual body (矢印) が残存する以外はほとんど正常の構造に回復. $\times 10,000$

写真28. 分娩後7日目の大食細胞. residual body (R) の増加. $\times 28,000$

写真29. 分娩後7日目の線維芽細胞. 層状配列を示す粗面小胞体の増加. $\times 12,000$

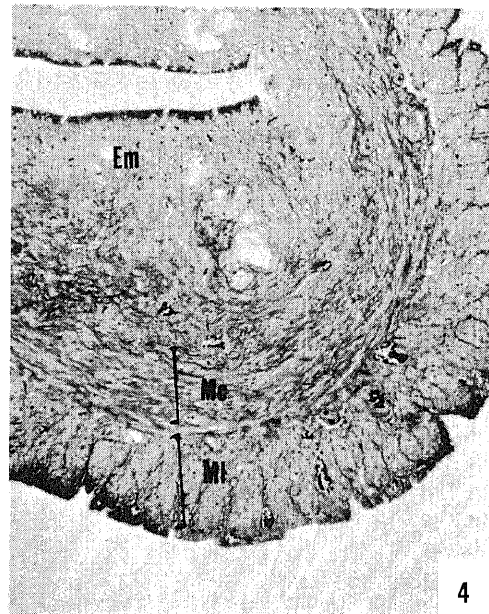
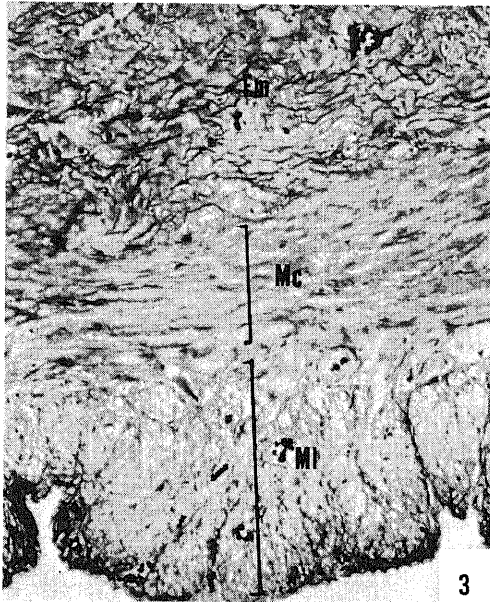
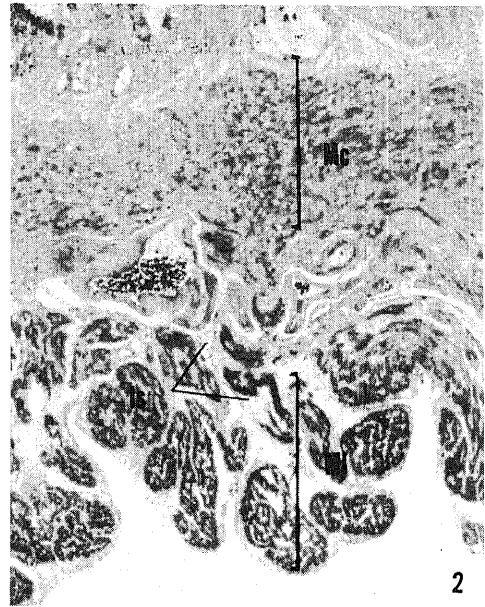
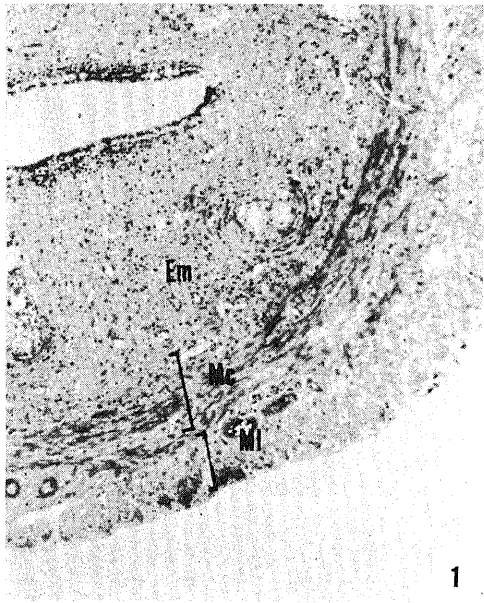
Abstract

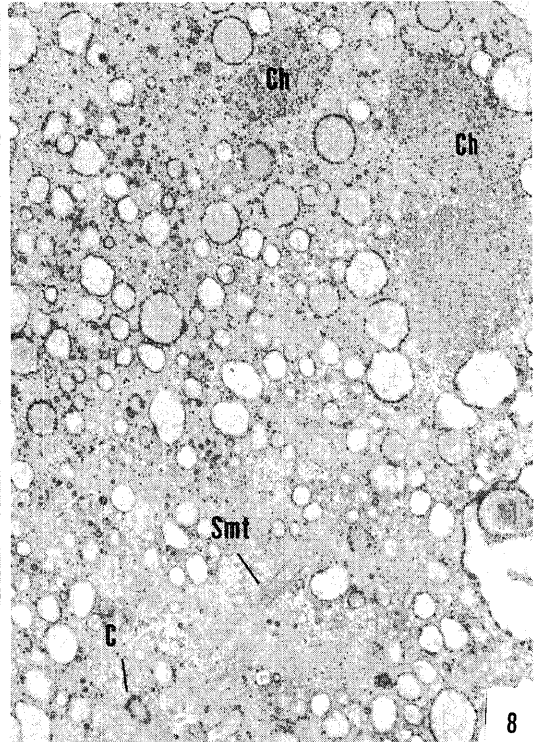
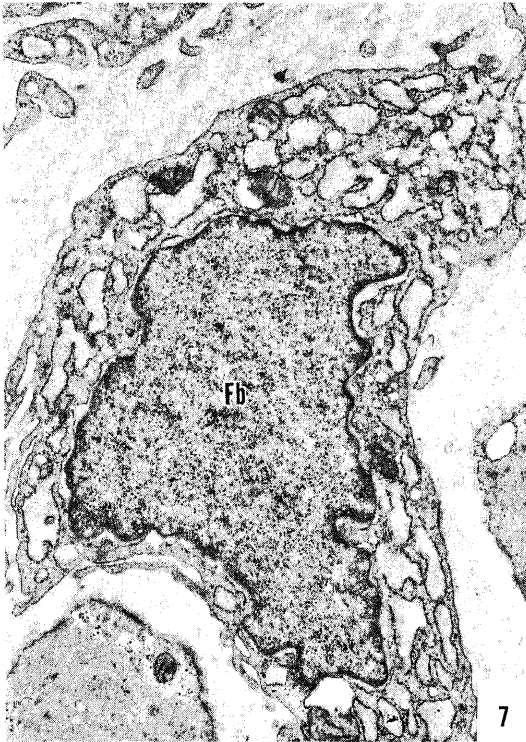
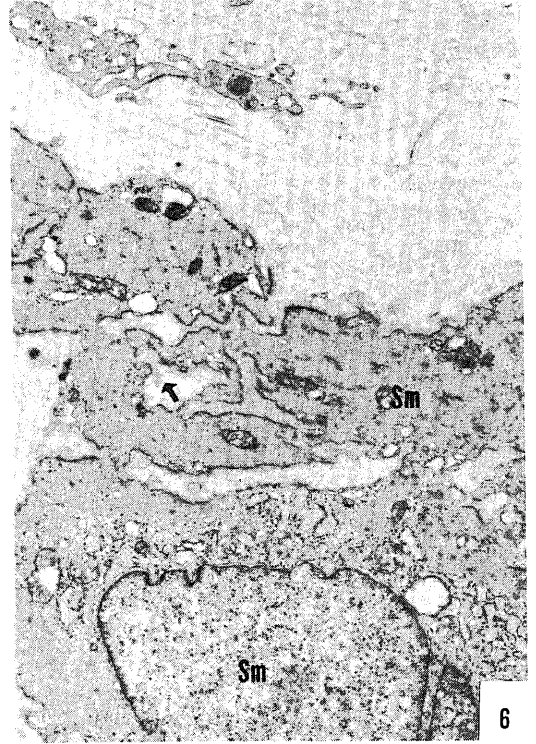
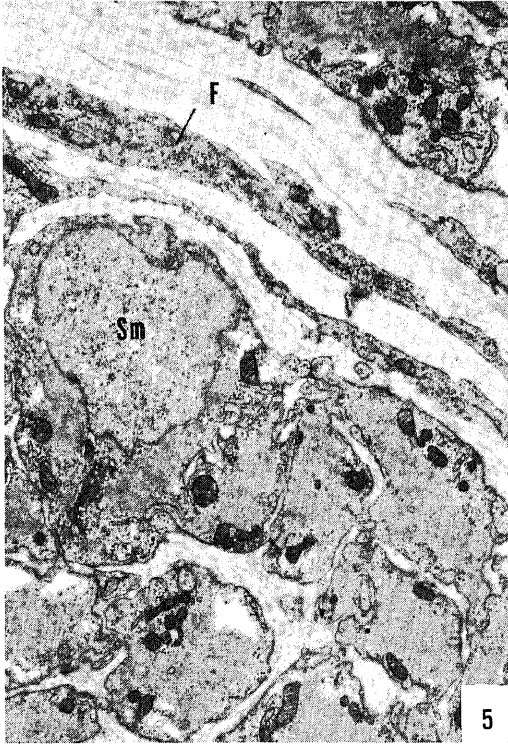
Morphological changes in the rat myometrium during postpartum involution were examined with the electron microscope. by 1-3 days after parturition two types of involutinal changes in the smooth muscle cells were observed : destruction of myofilaments by autophagic process and cytoplasmic condensation in peripheral portions of the cells. During this time there was active proliferation of macrophages in the extracellular space. The cytoplasm of the macrophages had numerous vacuoles containing small vesicles and collagen fibers in various stages of degradation.

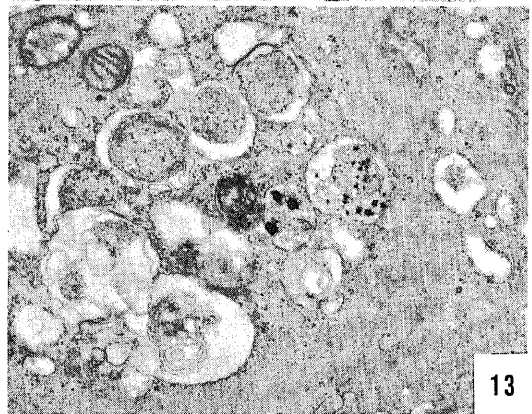
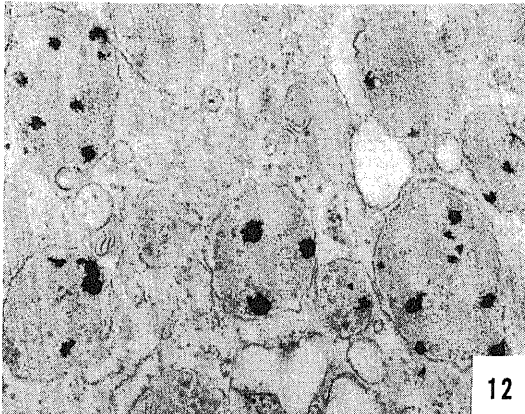
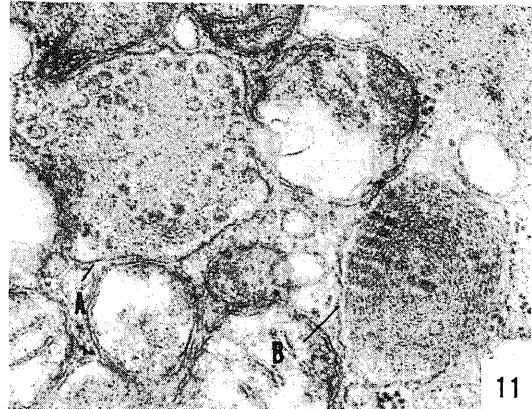
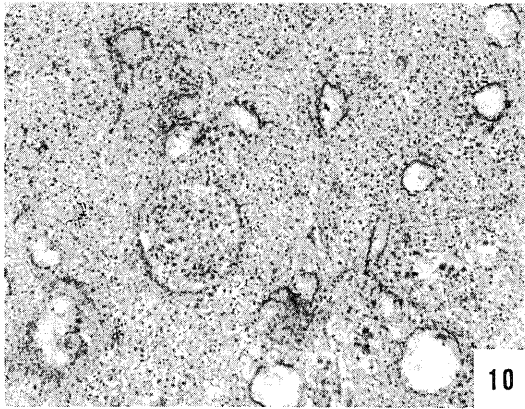
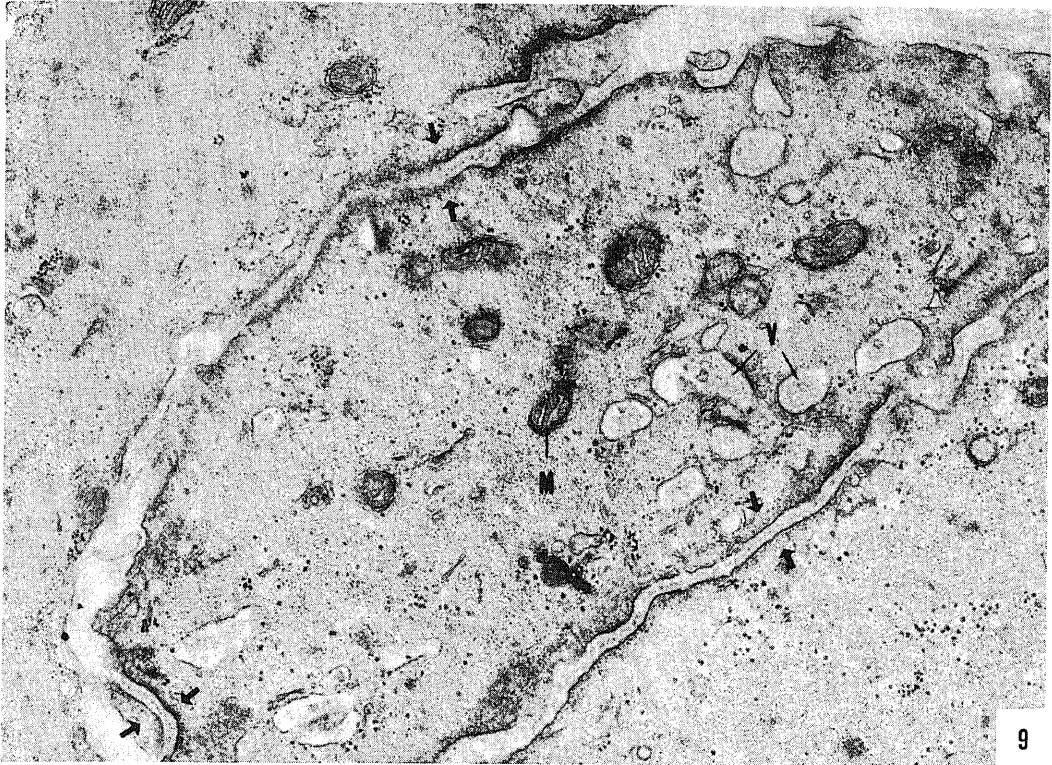
Histochemical study revealed reaction products for acid phosphatase in these vacuoles. The observations suggested that extracellular collagen fibers were engulfed into the macrophages apparently without structural alteration. FLS-like fibers were found close to the basal lamina-like material accumulated around the small blood vessels and smooth muscle cells.

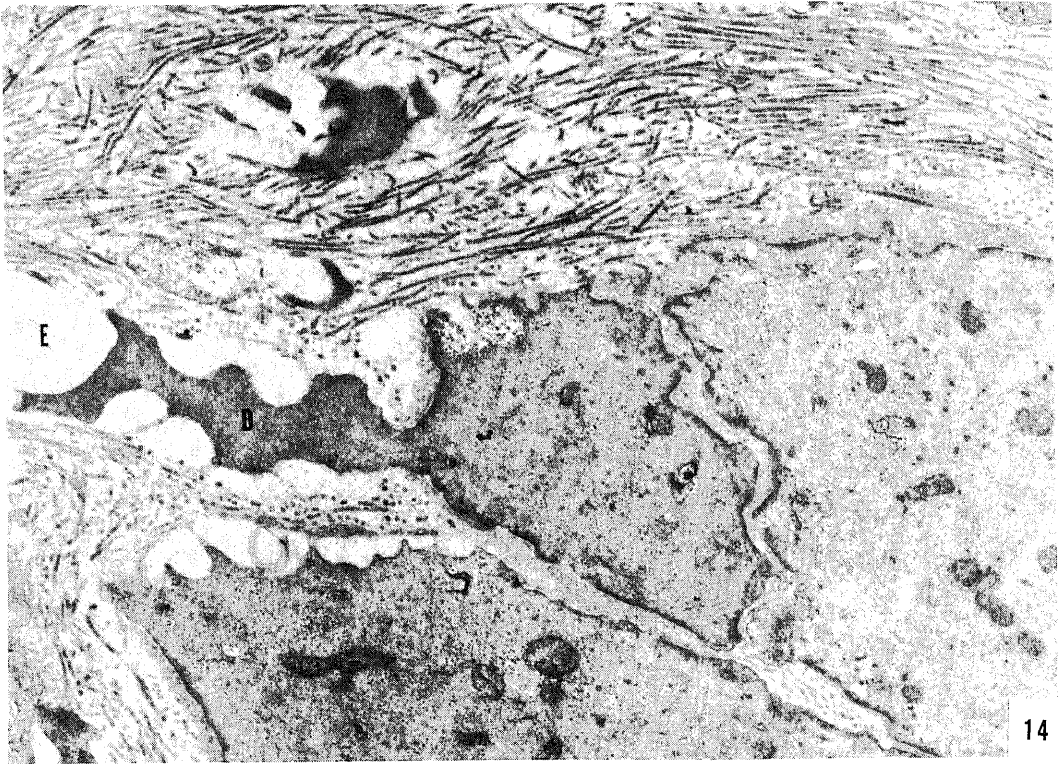
There was evidence suggesting that FLS-like fibers were also taken into the macrophages where they would be farther degraded.

After 5 days both alterations in the smooth muscle cells and collagen phagocytosis in the macrophages reduced rapidly and at 16 days the myometrium returned to the normal structure except for a small number of residual bodies in the smooth muscle cells.

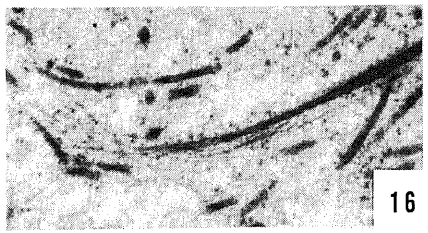




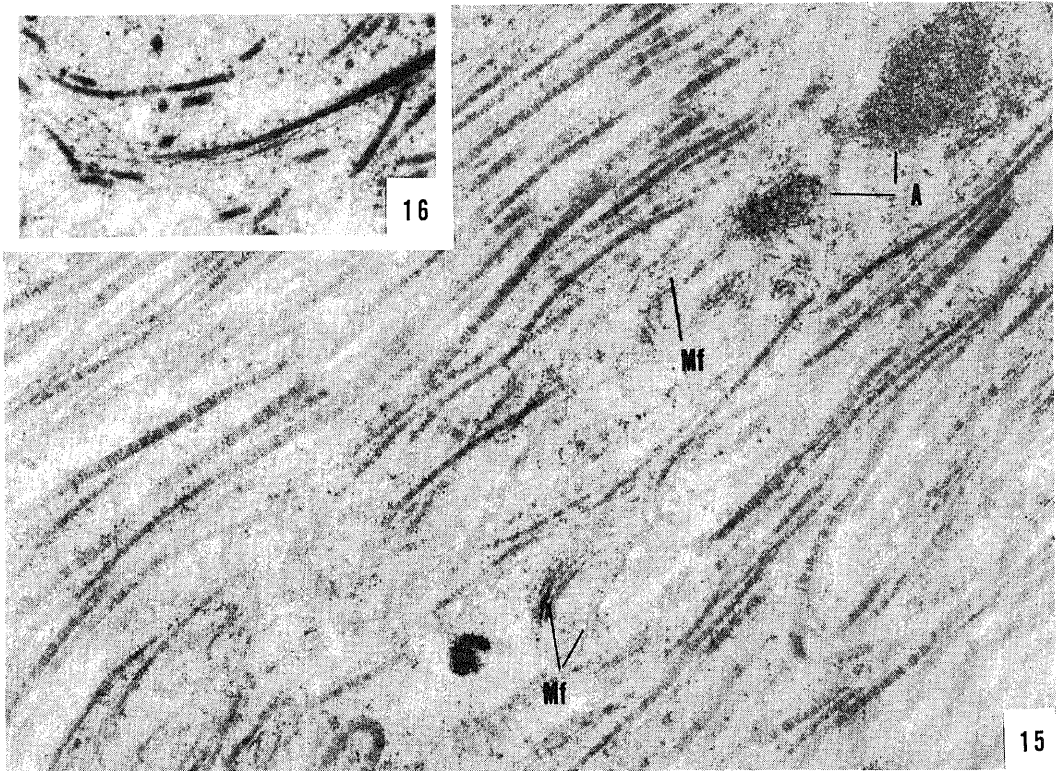




14



16



15

